

利巴韦林可抑制多美定代谢成活性型的雌二醇多美定, 因此, 利巴韦林与齐多夫定同用时有拮抗作用。

【药物过量】

大剂量可致心脏损害, 对有呼吸道疾病患者(慢性阻塞性肺病或哮喘患者)产生呼吸抑制。

【药理毒理】

药理作用

利巴韦林为合成的核苷类抗病毒药。体外细胞培养试验表明, 利巴韦林对呼吸道合胞病毒(RSV)具有选择性的抑制作用。利巴韦林的作用机理尚不清楚, 但其体外抗病毒活性可被鸟嘌呤核苷和黄嘌呤核苷逆转的结果提示, 利巴韦林可能作为这些核苷的代谢类似物而发挥作用。

毒理研究

重复给药毒性: 小鼠。大鼠和兔在口服了利巴韦林剂量分别为30、36和120mg/kg, 给药时间为4周或更长时, 可引起心脏损伤。

遗传毒性: 利巴韦林浓度分别为0.015和0.03-5.0mg/ml, 在代谢活化条件下, 可增加小鼠BaB/c3T3(成纤维细胞)和L5178Y(淋巴瘤)的细胞转化和突变。浓度范围为3.75-10.0mg/ml, 在加入代谢活化物条件下, 对L5178Y细胞突变率有一定的增加(3-4倍)。小鼠微核试验结果提示, 静脉注射利巴韦林剂量范围为20-200mg/kg时, 具有诱变作用。在显性致死试验中, 大鼠腹腔注射利巴韦林剂量范围为50-200mg/kg, 连续5天, 未见有诱变作用。

生殖毒性: 雄性小鼠给予剂量范围在35-150mg/kg时, 可导致明显的生殖管萎缩, 精子浓度降低和形态异常的精子数目的增加。停药后3-6个月, 生殖能力部分恢复。其他几项毒性试验也提示, 成年大鼠经口给予利巴韦林剂量低至16mg/kg时, 可引起睾丸损伤(生殖管萎缩), 未进行更低剂量的研究。尚未对雌性动物的生殖能力进行研究。不育和不育的动物研究。

或系胚胎的潜在研究。大鼠单次经口给予本品剂量为2.5mg/kg或每天给予本品剂量为0.2和1.0mg/kg, 结果均已证实有致畸作用。致畸率主要发生在骨骼、胸、腹、四肢、颌骨、肾脏和胃肠道, 且致畸率和严重程度随剂量的递增而增加。胎死和流产。

利巴韦林对大鼠的致畸作用。大鼠单次经口给予本品剂量为2.5mg/kg或每天给予本品剂量为0.2和1.0mg/kg, 结果均已证实有致畸作用。致畸率主要发生在骨骼、胸、腹、四肢、颌骨、肾脏和胃肠道, 且致畸率和严重程度随剂量的递增而增加。胎死和流产。

致畸性: 大鼠经口给予利巴韦林剂量为16-200mg/kg长期研究提示, 利巴韦林可能诱发自然流产、畸胎、死胎和肾上皮质发育不良。大鼠经口给予利巴韦林剂量为16-200mg/kg长期研究提示, 利巴韦林可能诱发自然流产、畸胎、死胎和肾上皮质发育不良。

【药代动力学】

国内人体生物利用度研究资料表明, 利巴韦林口服吸收迅速, 经胃肠道吸收后, 经磷酸化生成具有活性的代谢产物-利巴韦林磷酸酯。消除半衰期约为24小时。利巴韦林能滞留于红细胞内。主要由肾脏排泄, 仅有少量随粪便排出。

据Physicians' Desk Reference (54版)介绍, 慢性肝炎患者服用利巴韦林, 在表1中。口服后利巴韦林吸收迅速而完全, 绝对生物利用度平均值为64%(44)。在单次服用200-1200mg剂量范围。0时间到最后测试点之间的AUC与剂量成正比, 剂量与C_{max}之间的半量呈线性。单剂量在400-600mg以上时趋近于饱和。

多次口服后, 可以观察到在血浆中有倍数的利巴韦林蓄积(以AUC₀₋₂₄为基础)。连续口服600mg, 每日两次, 大约四周可以达到稳态。后测量的平均半衰期为298(30%)小时, 这表明本品可能存在于非血浆部分缓慢消除。

食物对利巴韦林生物利用度的影响: 在单剂量研究中, 当利巴韦林与高脂肪餐(841千卡热量, 53.8g脂肪, 31.6g蛋白质和57.4g碳水化合物)一同食用时, 其AUC₀₋₂₄为70%。尚没有足够的证据证实这些结果的临床相关性。临床药效研究时未进行关于食物消耗方面的说明(见用法与用

二、

抗酸剂对利巴韦林生物利用度的影响: 在利巴韦林的临床试验中, 抗酸剂对利巴韦林生物利用度的影响。

AUC平均值下降14%。单剂量研究结果临床相关性尚不明确。

表1慢性肝炎患者服用利巴韦林后的平均药代动力学参数(N=12)

利巴韦林剂量(变异系数%)		
	单剂量600mg	多剂量600mg每日两次
T _{max} (hr)	1.7(46)	3(60)
C _{max} (mg/ml)	782(37)	1680(95)
T _{1/2} (hr)	43.6(47)	298(30)
AUC ₀₋₂₄ (mg·hr/ml)	2825(9)	38.2(40)
表观分布容积(L)	2825(9)	
表观清除率(L/hr)	38.2(40)	
绝对生物利用度	64%(44)	

三、

载体进入的。实质上这种类型载体存在于所有类型的细胞中。

利巴韦林有两种代谢途径: (1) 在肝细胞中, 利巴韦林经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。

(2) 在肝细胞中, 利巴韦林经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。利巴韦林磷酸酯在肝细胞中经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。利巴韦林磷酸酯在肝细胞中经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。

利巴韦林磷酸酯在肝细胞中经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。利巴韦林磷酸酯在肝细胞中经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。利巴韦林磷酸酯在肝细胞中经磷酸化生成利巴韦林磷酸酯。

肝功能障碍: 患有不同程度的肾功能障碍的HCV感染者, 在口服利巴韦林1200mg/天, 连续4周后, 其AUC₀₋₂₄值增高3倍, 或肌酐清除率值在30-60ml/min的患者AUC₀₋₂₄值增高3倍。这是因为清除率下降或减少了药物清除。多次给药后, 利巴韦林的药代动力学参数, 血清浓度, 血清清除率, 血清清除率, 血清清除率。

肝功能障碍: 患有不同程度的肾功能障碍的HCV感染者, 在口服利巴韦林1200mg/天, 连续4周后, 其AUC₀₋₂₄值增高3倍, 或肌酐清除率值在30-60ml/min的患者AUC₀₋₂₄值增高3倍。

性别: 在对18个男性患者及16个女性患者进行的单剂量研究中, 未发现明显的性别差异。

表1: 利巴韦林生物利用度研究结果

【有效期】24个月

【用法用量】口服, 每日两次, 每次600mg

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】

【规格】

【贮藏】

【包装】

【有效期】

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌】

【注意事项】</